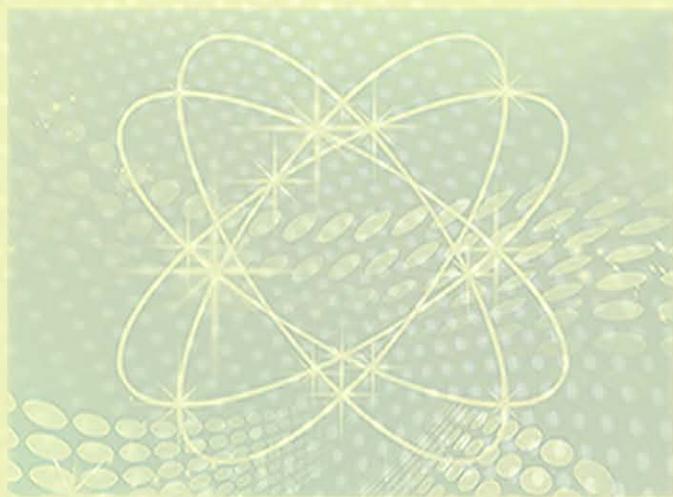


天然药物化学及实验技术

主编 于永军



人民军医出版社



全国医药院校高职高专规划教材
供药学及药品类相关专业使用

天然药物化学及实验技术

TIANRAN YAOWU HUAXUE JI SHIYAN JISHU

主 编 于永军
副主编 明延波 赵立彦 张慧颖
编 委 (以姓氏笔画为序)
于永军 沧州医学高等专科学校
龙 萍 淄博职业学院
安仁波 延边大学药学院
许玲玲 金华职业技术学院
李 喆 沧州医学高等专科学校
张慧颖 曲靖医学高等专科学校
畅永振 邢台医学高等专科学校
明延波 辽宁卫生职业技术学院
赵立彦 铁岭卫生职业学院
胡娟娟 重庆医药高等专科学校
黄小蕾 漯河医学高等专科学校
董 卓 唐山职业技术学院
舒晓宏 大连医科大学



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

天然药物化学及实验技术/于永军主编. —北京:人民军医出版社,2012.4

全国医药院校高职高专规划教材

ISBN 978-7-5091-5495-3

I. ①天… II. ①于… III. ①生物药—药物化学—高等职业教育—教材 IV. ①R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 056122 号

策划编辑:郝文娜 文字编辑:李 燕 黄维佳 责任审读:王三荣

出版人:石 虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8724

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:北京国马印刷厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:16.5 字数:399千字

版、印次:2012年4月第1版第1次印刷

印数:0001—4000

定价:35.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

全国医药院校高职高专规划教材(药学专业)

编审委员会

主任委员 陈树君 艾继周 金青松

副主任委员 杨 林 潘树枫 梁建梅
段广和 姚 磊

委 员 (以姓氏笔画为序)

于永军 田 燕 吕 洁

刘 敏 刘 葵 刘 颖

刘克辛 孙丽芳 李兆君

李青云 杨宗发 张晓峰

周争道 周晓隆 胡兴娥

侯永利 贾 雷 殷嫦嫦

郭玉娟 涂腊根 黄秋学

章耀武 商传宝 樊小青

编辑办公室 郝文娜 徐卓立 曾小珍

池 静 袁朝阳

全国医药院校高职高专规划教材(药学专业)

书 目

1. 基础医学概论(非临床专业共用)
2. 疾病概论(非临床专业共用)
3. 药用基础化学(含无机、有机化学)
4. 分析化学及实验技术
5. 生物化学
6. 药物化学及实验技术
7. 药理学
8. 药剂学
9. 药物分析及实验技术
10. 中药鉴定技术
11. 天然药物化学及实验技术
12. 药物制剂设备
13. 中药炮制技术
14. 医药市场营销
15. 药事管理与法规
16. 药学综合技能与实训

全国医药院校高职高专规划教材(药学专业)

出版说明

随着我国医药体制的不断改革,药学人才有了包括教育、科研、商业、制药工业、药检以及医院药房等多种就业去向,传统的药学人才培养模式已经远远不能适应医药事业发展的需求。为此,人民军医出版社组织全国多所高职高专院校的专家,启动了《全国医药院校高职高专规划教材(药学专业)》的编写。

本套教材于2011年初启动,成立教材编审委员会,确定了教材的编写思路,召开主编会议及各本教材的编审会议,按规定进度完成了教材的编写出版工作。

本套教材遵照教育部《关于全面提高高等职业教育教学质量的若干意见》(教高[2006]16号)的文件精神,全面贯彻以服务为宗旨,以就业为导向的高职高专办学指导方针,秉承科学严谨、特色鲜明、质量一流的传统,遵循“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)原则,力求将学生培养成符合经济社会需要,掌握药学基本理论并具有较强实际操作能力,能在药品生产、检验、流通、使用一线从事药品生产、鉴定、销售与管理、调剂等具体实务工作的高端技能型药学专门人才。本套教材最终确定了16种专业基础课程,与以往高职高专教材药学教材相比,有着明显的变化,在课程设置上适当削减了《生物化学》《药物化学》等基础学科的学时,增设了《药学综合技能与实训》《药物制剂设备》等针对职业岗位实际工作任务的科目;在内容上注重与国家执业药师考试大纲接轨,注重药学专业实践技能的提高,使学校培养的人才更能符合当前医疗卫生事业的发展需求,充分体现高等职业教育的职业性、实践性和开放性。具有特点如下:①突出实践,精简理论;②专业课程内容与职业岗位核心能力对接,基础课程为专业课程服务;③教师好用、学生好学、学了有用;④兼顾目前多数学校药学专业“宽口径”现状。

在本套教材的编写过程中,承蒙各参编院校和数百位专家教师给予了大力的支持和辛勤的付出,对此我们表示衷心的感谢。欢迎有关院校选用本套教材,并对教材存在的不足提出宝贵意见,使本套教材不断得到完善和提高,成为受广大院校欢迎的精品。

前言

PREFACE

《天然药物化学及实验技术》是全国医药院校高职高专规划教材(药学专业)之一。主要供高职高专药学专业教学使用,也可供药剂、中药等相关专业教学使用。

本教材编写以教育部《关于全面提高高等职业教育教学质量的若干意见》(教高[2006]16号)文件精神为指导,遵循“以服务为宗旨、以就业为导向”的职业教育理念,按照“三基”“五性”的原则进行编写。教学内容紧密联系职业岗位要求,同时考虑到高职高专的人才培养目标定位和学生的学情基础,在理论内容方面适当精简,如质谱、磁共振谱等内容的难度较大,不易理解,且对于专科学生而言实际应用极少,故只作简要介绍,重点介绍主要成分类型的基本结构、基本性质、常用提取、分离、鉴定方法技术以及在工作中的实际应用等内容,增强了实用性和适用性;并通过代表性实践训练,培养学生运用天然药物化学基本理论、基本技能分析问题、解决问题的能力以及实践操作能力,注重了“能力培养”;在文字表达上力求通俗易懂,并较多的采用流程图、图示、表格等形式,图文并茂,便于学生理解和接受。

本教材按 80 学时编写,其中理论 50 学时,实践 30 学时。全书分为理论教学、实践指导及附录 3 部分。其中理论部分共 12 章,主要介绍天然药物主要化学成分类型的基本结构、基本性质、常用提取、分离、鉴定方法以及应用实例等内容。为促进学生理解、提高学生学习兴趣和开拓学生视野,在正文中设置了相关链接栏目。章节后设有思考题,以启发学生思维,增强学生运用所学知识分析解决问题的能力。实践教学共设 9 个实验项目,其中包括薄层色谱操作训练、天然药物化学成分预试验和主要类型化学成分的提取、分离及鉴定实验,具体教学时各学校可根据实际情况灵活选择相应的实验项目。附录中刊载了天然药物化学常用检识试剂的配制及使用、常用有机溶剂性能等内容,供学习和工作实际应用时参考。

编写过程中参阅并引用了《中华人民共和国药典》(2010 年版)、历届本科、专科卫生部规划教材《天然药物化学》以及国内外相关著作,在此向编写这些著作和教材的前辈和专家表示崇高的敬意。同时,本教材编写过程中,得到了人民军医出版社及各位编者所在单位学校领导和师生的大力支持和帮助,在此表示衷心的感谢!

对于书中的疏漏和错误之处,恳请广大师生和读者批评指正,以待进一步修订完善!

编者

2011 年 12 月

目 录

CONTENTS

第 1 章 绪论	(1)	一、溶剂提取法	(13)
第一节 概述	(1)	二、水蒸气蒸馏法	(17)
一、基本概念	(1)	三、升华法	(18)
二、研究意义	(2)	四、现代提取新技术	(18)
第二节 天然药物化学的发展简史 及研究进展	(4)	第二节 分离纯化方法与技术	(20)
一、天然药物化学发展简史	(4)	一、系统溶剂分离法	(20)
二、天然药物化学发展趋势	(5)	二、两相溶剂萃取法	(21)
第三节 天然药物中主要化学成分 简介	(6)	三、沉淀法	(23)
一、苷类	(6)	四、结晶与重结晶法	(23)
二、醌类	(7)	五、分馏法	(24)
三、黄酮类	(7)	六、透析法	(25)
四、苯丙素类	(7)	七、色谱法	(25)
五、萜类	(8)	第三节 色谱法	(25)
六、挥发油类	(8)	一、色谱法的分类	(26)
七、生物碱	(8)	二、色谱法的特点	(26)
八、鞣质	(9)	三、色谱法的应用	(26)
九、有机酸	(9)	四、常用色谱方法	(26)
十、树脂	(9)	第四节 天然药物化学成分的结构 测定	(39)
十一、糖类	(10)	一、结构测定的一般程序	(39)
十二、植物色素	(10)	二、结构测定中常用波谱简介	(40)
十三、油脂和蜡	(10)	第 3 章 糖和苷类	(43)
第四节 天然药物化学学习方法	(10)	第一节 糖类	(43)
第 2 章 天然药物化学常用实验方法 与技术	(12)	一、糖的结构与分类	(43)
第一节 提取方法与技术	(12)	二、糖的理化性质及鉴定	(49)
		第二节 苷类	(49)
		一、苷的结构与分类	(50)
		二、苷的理化性质	(53)

三、苷的提取与分离·····	(56)	一、结构类型·····	(93)
四、应用实例·····	(56)	二、理化性质·····	(96)
第4章 醌类化合物 ·····	(59)	三、提取、分离及鉴定·····	(98)
第一节 结构类型 ·····	(60)	四、应用实例·····	(99)
一、苯醌类·····	(60)	第二节 木脂素类 ·····	(101)
二、萘醌类·····	(60)	一、结构类型·····	(101)
三、菲醌类·····	(61)	二、理化性质·····	(105)
四、蒽醌类·····	(61)	三、提取、分离及鉴定·····	(106)
第二节 理化性质 ·····	(63)	四、应用实例·····	(106)
一、性状·····	(63)	第7章 萜类和挥发油 ·····	(109)
二、升华性·····	(63)	第一节 萜类 ·····	(109)
三、溶解性·····	(63)	一、概述·····	(109)
四、酸性·····	(63)	二、生源·····	(110)
五、显色反应·····	(65)	三、结构与分类·····	(111)
第三节 提取、分离与鉴定 ·····	(67)	四、理化性质·····	(114)
一、提取·····	(67)	五、提取、分离及鉴定·····	(116)
二、分离·····	(67)	六、应用实例·····	(118)
三、鉴定·····	(69)	第二节 挥发油 ·····	(119)
四、应用实例·····	(71)	一、概述·····	(119)
第5章 黄酮类化合物 ·····	(75)	二、化学组成·····	(120)
第一节 结构类型 ·····	(76)	三、理化性质·····	(120)
一、黄酮和黄酮醇类·····	(76)	四、提取、分离及鉴定·····	(121)
二、二氢黄酮和二氢黄酮醇类·····	(76)	五、应用实例·····	(125)
三、异黄酮和二氢异黄酮类·····	(77)	第8章 皂苷 ·····	(129)
四、查耳酮和二氢查耳酮类·····	(77)	第一节 结构类型 ·····	(129)
五、花色苷和黄烷醇类·····	(78)	一、甾体皂苷·····	(130)
六、其他黄酮类·····	(78)	二、三萜皂苷·····	(134)
第二节 理化性质 ·····	(79)	第二节 理化性质 ·····	(140)
一、性状·····	(79)	一、性状·····	(140)
二、溶解性·····	(79)	二、溶解性·····	(140)
三、酸性·····	(80)	三、表面活性·····	(140)
四、显色反应·····	(80)	四、溶血作用·····	(140)
第三节 提取、分离及鉴定 ·····	(81)	五、皂苷的水解性·····	(141)
一、提取·····	(81)	第三节 提取、分离及鉴定 ·····	(141)
二、分离·····	(82)	一、提取·····	(141)
三、鉴定·····	(83)	二、分离·····	(142)
四、应用实例·····	(87)	三、鉴定·····	(143)
第6章 苯丙素类化合物 ·····	(92)	四、应用实例·····	(146)
第一节 香豆素 ·····	(93)	第9章 强心苷 ·····	(150)

第一节 结构类型····· (151)	四、应用实例 ····· (186)
一、苷元的结构与种类 ····· (151)	第二节 有机酸····· (188)
二、糖的类型 ····· (152)	一、结构与分类 ····· (188)
三、强心苷的类型 ····· (152)	二、理化性质 ····· (189)
第二节 理化性质····· (154)	三、提取分离 ····· (189)
一、性状 ····· (154)	四、鉴定 ····· (189)
二、溶解性 ····· (154)	五、应用实例 ····· (190)
三、水解性 ····· (154)	第三节 多糖····· (191)
四、显色反应 ····· (156)	一、结构分类 ····· (191)
第三节 提取、分离及鉴定 ····· (158)	二、理化性质 ····· (191)
一、提取 ····· (158)	三、提取分离 ····· (191)
二、分离 ····· (158)	四、应用实例 ····· (192)
三、鉴定 ····· (158)	第四节 氨基酸····· (193)
四、应用实例 ····· (160)	一、结构与分类 ····· (193)
第 10 章 生物碱 ····· (163)	二、理化性质 ····· (193)
第一节 结构类型····· (164)	三、提取分离 ····· (194)
一、有机胺类生物碱 ····· (164)	四、应用实例 ····· (194)
二、吡啶类生物碱 ····· (164)	第五节 蛋白质和酶····· (194)
三、莨菪烷类生物碱 ····· (165)	一、理化性质 ····· (195)
四、异喹啉类生物碱 ····· (165)	二、提取分离 ····· (195)
五、吲哚类生物碱 ····· (166)	三、鉴定 ····· (196)
六、其他类生物碱 ····· (166)	四、应用实例 ····· (196)
第二节 理化性质····· (167)	第六节 植物色素····· (197)
一、性状 ····· (167)	一、分类及性质 ····· (197)
二、旋光性 ····· (168)	二、提取分离 ····· (197)
三、溶解性 ····· (168)	三、应用实例 ····· (197)
四、碱性 ····· (168)	第 12 章 天然药物活性成分的研究
五、沉淀反应 ····· (170)	····· (199)
六、显色反应 ····· (171)	第一节 天然药物活性成分的研究
第三节 提取、分离及鉴定 ····· (171)	一般途径与方法····· (200)
一、提取 ····· (171)	一、研究对象的确定与调查研究
二、分离 ····· (173)	····· (201)
三、鉴定 ····· (174)	二、天然药物化学成分预试验 ··· (202)
四、应用实例 ····· (175)	三、天然药物活性成分的提取分离
第 11 章 其他成分 ····· (183)	····· (202)
第一节 鞣质····· (183)	四、天然药物活性成分筛选 ····· (203)
一、结构类型 ····· (183)	五、天然药物活性成分的结构鉴定
二、理化性质 ····· (185)	····· (205)
三、提取分离 ····· (186)	第二节 天然药物活性成分的预

试验·····	(205)	实验六	甘草中甘草酸的提取、分离与鉴定·····	(228)
一、预试验目的·····	(205)	实验七	黄花夹竹桃中强心苷类成分的提取、分离与鉴定·····	(229)
二、预试验方法·····	(205)	实验八	三颗针或黄柏中小檗碱的提取、分离及鉴定·····	(232)
三、系统预试验供试液的制备·····	(205)	实验九	天然药物活性成分的预试验·····	(234)
四、化学成分的检识·····	(205)	参考文献·····		(237)
第 13 章 综合测试 ·····	(208)	附录 A	天然药物化学常用检识试剂的配制及使用·····	(238)
第 14 章 实践指导 ·····	(217)	附录 B	天然药物化学常用有机溶剂的性能·····	(244)
一、天然药物化学实验须知·····	(217)	附录 C	《天然药物化学及实验技术》学时分配建议·····	(247)
二、天然药物化学实验项目·····	(218)	附录 D	各章思考题及综合测试的参考答案·····	(248)
实验一 薄层色谱操作训练·····	(218)			
实验二 大黄中游离蒽醌的提取、分离与鉴定·····	(219)			
实验三 槐米中芦丁的提取、分离与鉴定·····	(221)			
实验四 秦皮中七叶苷、七叶内酯的提取、分离与鉴定·····	(224)			
实验五 八角茴香中挥发油的提取、分离与鉴定·····	(226)			

1 绪论

学习目标

1. 掌握天然药物化学含义、相关概念及研究内容。
2. 熟悉天然药物化学的研究意义和主要化学成分类型。
3. 了解天然药物化学发展概况及研究进展。

第一节 概述

一、基本概念

天然药物化学(nature medical chemistry)是运用现代理论、方法和技术研究天然药物中化学成分的一门学科。其研究内容包括天然药物中各类型化学成分的结构特点、理化性质、提取分离技术、鉴定方法以及结构测定等知识。

药物的来源包括天然药物、人工合成药物、生物合成药物等,其中天然药物是重要的组成部分。我国天然药物使用历史悠久,从东汉的《神农本草经》,到明代李时珍的药学巨著《本草纲目》,都为世人所熟知。人们在使用过程中,不断总结积累经验,形成了独特的中医药理论,这是人类共有的宝贵财产,对整个人类的繁衍发展起着极其重要的作用。

通过对天然药物的研究,人们发现天然药物防治疾病的物质基础在于其含有的活性成分,因一种天然药物往往含有多种活性成分,故可有多种临床用途。如天然药物罂粟壳(pericarpium papaveris)中含有吗啡碱(morphine)、可待因(codeine)及罂粟碱(papaverine)等不同生物碱,吗啡碱具有强大的选择性镇痛作用,可待因具有镇咳作用,而罂粟碱具有解痉作用,三者具有不同的临床用途。通常将从天然药物中提取分离出来的、经药理和临床筛选具有一定生物活性的单体化合物称为有效成分,如从大黄中提取分离得到的番泻苷是泻下作用的有效成分;而对于尚未提纯、分离为单体化合物的有效成分混合物,称之为有效部位或活性部位,如大黄中提取得到的总蒽醌类混合物;没有生物活性的成分称为无效成分,如植物体内的糖类、色素、油脂、无机盐、蛋白质等。

应当指出对于有效成分和无效成分的概念不能简单机械地理解,随着对天然药物成分的研究,无效成分也可能发展成为有效成分。如多糖、氨基酸、蛋白质等成分一直被认为是无效成分,但近年来研究表明,此类成分也具有一定的生物活性,如人参多糖具有降血压作用,而黄芪多糖可以提高人体的免疫力等。此外,天然药物有效成分和无效成分的划分也是相对的,会根据临床用途而改变,如鞣质在大多数天然药物中被视为无效成分,但在地榆、五倍子等天然药物中,却是收敛、止血的重要有效成分。

二、研究意义

天然药物化学研究具有很高的应用价值,具体来说主要有以下几方面。

(一) 促进天然药物活性成分的开发

在天然药物中寻找活性成分,根据结构特征进行人工合成,这是新药开发中常用的方法。至今已成功开发了多种药物,如咖啡、茶叶中发现的咖啡因(caffeine),属于生物碱类化合物,能明显兴奋大脑皮质,成年人适量服用后能振奋精神,改善思维,减轻疲劳,消除睡意,提高工作效率;较大剂量可兴奋延髓呼吸中枢和血管运动中枢,临床主要用于中枢性呼吸和循环功能不全。山莨菪碱(anisodamine)是我国学者从茄科植物唐古特莨菪中提取的生物碱,属莨菪烷型生物碱,人工合成品称为654-2,通过阻断M受体发挥作用,临床主要用于缓解内脏平滑肌绞痛和感染性休克等;再如萝芙木中发现的利血平(reserpine),能够抑制去甲肾上腺素能神经,具有降压作用,临床上常与其他降压药物组成复方制剂,用于轻、中度高血压治疗。

天然药物活性成分还可作为现代合成药物的先导化合物,经过结构修饰和结构改造,开发新药。一般来说从天然药物中直接得到的化合物往往存在着某些缺陷,如活性不够高,化学结构不稳定,毒性较大,选择性不好,药动学性质不合理等,需要对先导化合物进行化学修饰,进一步优化使之发展为理想的药物。如阿片中的生物碱成分吗啡,具有良好的镇痛作用,但容易成瘾,故在吗啡的基础上经过结构改造,开发了吗啡的合成代用品哌替啶(Pethidine),保留了吗啡的镇痛作用,而成瘾性却要小得多,为临床较为常用的麻醉性镇痛药。

(二) 探索天然药物防治疾病的原理

中医药在我国的使用已有几千年的历史,但其中的治病机制还没有充足的科学解释,天然药物化学通过对中药化学成分的研究,明确其发挥治疗作用的主要有效成分,有利于进一步探讨其作用原理、结构与疗效、毒性间的关系,以及在人体内的吸收、分布、代谢等过程。如中药丹参,具有活血祛瘀、通经止痛等功能,为临床治疗冠心病心绞痛的常用药物,经化学成分研究发现,其中所含的主要成分丹参酮II A(tanshinone II A)具有抗动脉粥样硬化、抑制血小板聚集、扩张冠脉等作用,从而在一定程度上揭示了丹参治疗冠心病的依据。再如麻黄汤为发表散寒的良药,其药物组成包括麻黄、桂枝、杏仁、甘草等。现代研究表明,其中麻黄含有的麻黄碱、杏仁含有的苦杏仁苷(amygdalin)为平喘的有效成分;桂枝中的桂皮醛(cinnamaldehyde)是桂皮挥发油中的解热镇痛成分;甘草中的甘草酸(glycyrrhetic acid)则为解毒成分。这些成分协同作用下,使麻黄汤能够治疗恶寒、发热、咳嗽等症状,从一个角度解释了麻黄汤治病的原理。但中药作用机制非常复杂,并不是简单的叠加,仍存在化学成分之间相互作用、药理指标选定、如何建立病理模型等问题,还需要进行进一步的深入研究与探讨。

(三) 控制天然药物及其制剂的质量

天然药物防治疾病的物质基础是其所含的有效成分,而天然药物常因产地、采收季节、加

工方法、储存条件以及品种变异或退化等原因,造成其所含的有效成分含量发生变化,进而影响天然药物及其制剂的内在质量和临床疗效。例如不同产地的金银花,其有效成分绿原酸(chlorogenic acid)含量差异显著,山东平邑、河南新密产的绿原酸含量较高,可达5%以上,而云南大理产的仅约为2%;麻黄中的有效成分麻黄碱(ephedrine)在春季含量较低,八、九月份含量最高,随后含量又逐渐降低。由此可见,仅仅依靠性状鉴定难以确保天然药物及其制剂的内在质量和临床药效。

通过研究来明确天然药物中的有效成分,再以主要有效成分为对照,采用现代技术手段对其进行定性和定量,可有效控制天然药物及其制剂的内在质量,确保临床疗效。如《中国药典》通过采用高效液相色谱法测定金银花中绿原酸的含量,规定金银花按干燥品计算,绿原酸含量不得少于1.5%。目前2010版《中国药典》中,已有近90%中药材采用测定有效成分(或指标成分)含量的方法,控制天然药物的内在质量。多种中成药也通过测定其中的有效成分含量来控制其质量,如双黄连口服液由金银花、黄芩、连翘3味中药制成,《中国药典》采用高效液相色谱法测定该制剂中的黄芩苷、绿原酸和连翘苷的含量,以达到控制其内在质量的目的。规定每毫升双黄连口服液中黄芩苷含量不少于8.0mg,绿原酸含量不少于0.60mg,连翘苷含量不少于0.30mg。通过检测天然药物及其制剂中的有效成分含量,使其质量标准更为科学、客观。随着天然药物化学成分研究的深入,将会进一步促进天然药物及其制剂质量控制标准的完善。

(四) 提供中药炮制的科学理论依据

中药炮制是中医药的一大特色,通过炮制可以达到增强疗效、降低毒性、利于加工储存等目的,中药炮制仍较多的依赖于传统经验,尚缺乏客观的标准和现代的科学理论依据,药物质量常常难以保障。采用现代的方法和技术,研究中药发挥临床作用的有效成分和炮制机制,既可以为中药炮制提供现代科学理论依据,更可以有效地保证药物质量。如延胡索为常用活血止痛中药,临床多用醋制品。现代研究证实其主要镇痛有效成分为四氢帕马丁,属于生物碱类物质,难溶于水,常规方法煎煮溶出率低。通过醋制后,转化为生物碱的醋酸盐,其水溶性大大提高,增加了有效成分的煎出,可明显提高镇痛效果。再如川乌、草乌、附子等乌头类药材,因毒性强烈,内服需炮制(长时间水煮)后入药,通过炮制前后化学成分研究证实,其产生毒性的物质基础是这些药物中所含的双酯型生物碱,主要包括乌头碱、次乌头碱及新乌头碱,经炮制后酯键水解,转化为乌头原碱,从而使毒性大大降低。这既为乌头类药材的炮制工艺提供了科学依据,也促进了乌头类药材质量控制的完善。《中国药典》(2010版)通过检测双酯型乌头碱的限量和乌头原碱的含量来控制此类药物的质量,以确保临床的安全性和有效性。由此可见,天然药物化学成分研究对于阐明中药炮制原理及质量控制具有非常重要的作用。

(五) 寻找和开辟天然药物新药源

很多天然药物的药源有限,亟待寻找和开辟新药源。由于天然药物的疗效取决于其所含的有效成分,故我们可以根据天然药物中有效成分的结构,寻找其他药物中是否有类似成分,从而开发新药源。如黄连可用于抗菌消炎,效果良好,但资源有限,供不应求,其中小檗碱是其主要有效成分。经寻找发现三颗针、古山龙、黄柏等植物也含有相同的成分小檗碱,从而开辟了提取小檗碱的新药源,解决了黄连药源紧缺的问题。

第二节 天然药物化学的发展简史及研究进展

一、天然药物化学发展简史

1769年瑞典药师、化学家舍勒 K. W. Schelle 将酒石(酒石酸氢钾)转化为钙盐,再用硫酸分解制得酒石酸。国外文献一般认为这是天然药物分离有机化学成分的始端,然而我国早在11世纪《苏沈良方》中就有了皂角汁沉淀性激素的记录,比著名的 Windous 分离雄性激素早九个世纪。1511年,宋代洪遵著《集验方》首次记载了樟脑,此书后由马可波罗传到西方。1596年《本草纲目》记载了用升华法制备、纯化樟脑的过程。而欧洲直至18世纪下半叶才提出樟脑的纯品。可见当时我国的天然药物化学研究水平在世界上处于领先地位。

从19世纪开始,天然药物化学迅速发展,很多学者开始从天然药物中提取活性成分,此时期的研究主要以发现和分离为主,处于天然药物化学形成的初期阶段(表 1-1)。

表 1-1 19 世纪从天然药物中发现的一些重要化合物

发现时间(年)	化学成分	发现来源
1804—1806	吗啡碱	阿片
1820	奎宁(quinine)	金鸡纳树皮
1828	烟碱(nicotine)	烟草
1832	胡萝卜素(carotene)	胡萝卜
1885	麻黄碱	麻黄

到了19世纪末,天然药物化学学科开始真正形成。此时期大量的化学成分结构被确定,同时,极大地促进了天然化合物的生物合成路线研究。如苯丙素类化合物的共同的合成原料-甲戊二羟酸,可以衍生出多种化学成分,如萜类、木质素、皂苷类、强心苷等,从而找到了这些化合物的生源联系,此项研究有利于对已确定结构的确认和分类。

到了20世纪,色谱技术(chromatography)、红外光谱技术(infrared spectroscopy, IR)、质谱(mass Spectrometry, MS)、磁共振波谱技术(nuclear magnetic resonance, NMR)等现代科技的发展极大地促进了天然药物化学的发展。1906年俄国植物学家茨维特分离植物色素时提出了色谱这个概念,直到1931年德国学者使用茨维特的方法分离胡萝卜素时,色谱技术才开始受到重视。1940年液-液色谱被提出。紧接着到了1941年有人提出了气体代替液态作为流动相的设想。1952年 James 和 Martin 由此得到了诺贝尔化学奖。毛细管气相色谱法于1957年问世,大大提高了分离效率和分析速度,树立了现代色谱技术的第一块里程碑。20世纪60年代出现了高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC),使分离分析更为方便快捷;80年代出现了超临界流体(supercritical fluid, SF)萃取技术,提供了一种新型高效的提取技术;90年代毛细管电泳技术(capillary electrophoresis, CE)被应用,使大分子物质如蛋白质的分离分析有了转机。现代科学的重要性逐渐突显,此技术也被广泛应用。

1953年第一台30MHz连续波磁共振波谱仪出现,时至今日已经出现的900MHz核磁。NMR在天然药物化学领域运用逐渐变得广泛,大多数的化合物结构确定都是通过NMR完成

的。同时联用技术在实际研究中也开始了应用,如气相色谱-质谱连用技术(GC-MS),液相色谱-磁共振波谱联用技术(LC-NMR)等,使分离分析实现了自动化。

近20年来,天然药物的发展更为显著,每年都有上百种天然药物成分被发现,配合高通量筛选(High throughput screening, HTS)技术,对于大量的天然药物成分进行活性筛选,使研究工作更为迅速。

新中国成立之前,我国天然药物化学发展缓慢,新中国成立之后,其研究速度突飞猛进。从20世纪50年代开始,首次证明了贝母素甲、贝母素乙及西贝素的结构是变形的甾体生物碱;在20世纪60年代系统研究了南瓜子氨酸、一叶萩碱、青风藤碱、黄夹苷、紫草素、乌头碱等化合物;到了20世纪70年代,实现了麻黄碱、芦丁、毛花苷C、薯蓣皂苷等十几个品种的工业化生产。其中薯蓣皂苷的生产及资源开发研究取得了巨大的成就,不仅保证了国内需要,还出口国外。据1981年的统计资料表明我国自新中国成立以来共研制新药104种,其中来自天然药物有效成分及成分结构改造的有61种,占新药总数的58.6%。其中比较著名的如用于治疗疟疾的青蒿素、可以防治早老性痴呆症的石杉碱甲等。目前我国天然药物化学研究水平有了长足的进步,并且有着极为丰富的天然药物资源和几千年中医药的用药经验,必将为人类医药事业、中药现代化作出更大的贡献。

链接

2011年9月12日,中国科学家屠呦呦获得了仅次于诺贝尔奖的拉斯克-狄贝基临床医学研究奖,以表彰她“发现了青蒿素(治疗疟疾的药物),在全球特别是发展中国家挽救了数百万人的生命”。青蒿作为药物的使用可以追溯到2000多年前,在长沙马王堆出土的医书《五十二病》便有记载。1973年屠呦呦团队从青蒿中提取到了抗疟有效成分青蒿素,并且很快通过临床验证,用于疟疾的治疗,特别是对奎宁易产生抗药的恶性疟疾有着良好的疗效。

二、天然药物化学发展趋势

天然药物以其独特的功效和性能,越来越多的涉入到食品、保健品、化妆品等领域,深受人们的欢迎。天然药物化学研究也越来越多地受到了世人的关注,显示出良好的发展前景。展望未来,天然药物化学将会有以下几个方面的发展趋势。

(一)天然药物化学成分的研究周期缩短

以生物碱类成分为例,1952—1962年的10年间发现新生物碱的数目为1107种,超过此前100年间发现的总数(950种),1962—1972年的10年间发现的生物碱(3443种)又比前10年超出了3倍之多。目前生物碱类化合物已达到10000万多种。再如,1804—1806年在阿片中发现了吗啡,到1925年才确定其化学结构,1952年全合成成功,其间总共花了近150年。而降压药物利血平在1952—1956年,前后不到4年时间里,就完成了此过程,研究速度大大提高。

(二)天然药物化学成分的研究工作将趋于微量

科学技术的发展为天然药物化学研究创造了极其有利的条件,使得微量成分的分离纯化简便易行,结构研究工作将趋向微量、快速和准确。相对分子质量在1000以下的大多数化合物单用NMR就可以决定其结构。早在1954年Butenandt为了研究化学结构,从500kg蚕蛹

中得到 25mg 蜕皮激素 (ecdysone), 在 1961 年从 50 万头蚕蛾中得到 12mg 蚕蛾醇 (bombykol)。现在随着 NMR、MS、X-ray (X 射线单晶衍射) 等技术发展, 只需 1~2mg 即可完成其结构测定。有的微量成分, 甚至只要几粒良好的单晶 (每边不少于 0.1mm), 单独使用 X-ray 就能在几天内确定其立体结构。

(三) 天然药物化学发展将与药理学紧密配合

在 21 世纪的今天, 天然药物化学与药理学的交叉研究越来越多, 如生物活性跟踪分离方法已成为研究天然活性成分的主流。研究工作者将选用多指标活性筛选体系, 以得到真正的活性成分, 并且充分考虑成分的体内代谢过程, 关注人体内源性环境对天然药物化学成分的影响, 从而使天然药物化学研究更有方向性。

(四) 中药质量评价体系由单一指标向多指标综合发展

大量实践证明, 中药是依靠其所含的多种化学成分而综合发挥医疗作用, 因此单一的活性成分或指标成分尚难以有效评价中药的真伪优劣, 需探讨建立对整个中药内在品质的检测方法, 从单指标向多指标综合发展。随着现代分析技术突飞猛进的发展和对中药系统研究的不断深入, 中药指纹图谱质量控制技术应运而生。中药指纹图谱是指某些中药材或中药制剂经适当处理后, 采用一定的分析手段, 得到的能够标示其化学特征的色谱图或光谱图。中药指纹图谱能基本反映中药全貌, 使中药的质控指标由原有的对单一成分含量的测定上升为对整个中药内在品质的检测, 可实现对中药内在质量的综合评价和整体物质的全面控制。相信随着指纹图谱技术的发展, 中药指纹图谱必将成为中药及其制剂质量评价的重要手段之一, 会对实现中药的现代化起到巨大的促进作用。

综上所述, 随着天然药物化学研究技术的飞速发展, 以及多学科间的紧密配合, 使得天然药物化学研究工作更加深入广泛和快捷高效, 必将在天然药物质量控制、新药研发、中药复方研究等多个方面发挥越来越重要的作用, 为人类的健康和发展作出更大的贡献。

第三节 天然药物中主要化学成分简介

天然药物的化学成分种类繁多, 结构多样, 其中包括植物生长必需的一些成分, 如糖类、蛋白质、脂类、色素、无机盐等, 通常来说是天然药物中共有的成分, 临床用途较少, 可以认为是无效成分; 还有一部分是天然药物在生长过程中, 为了更好适应环境的变化而产生的特殊成分, 包括苷类、醌类、黄酮类、萜类、挥发油类、生物碱类、鞣质及有机酸类等, 这些成分不是所有天然药物都有的, 而是存在于不同天然药物的不同部位, 是治疗疾病的主要物质基础。以下就已知重要类型的化学成分做简单介绍。

一、苷 类

苷类又称为配糖体, 是糖或糖的衍生物与另一类非糖物质 (苷元) 通过苷键连接而成的化合物, 多为无色、无味的晶体。由于都具有苷键和糖基, 苷类化合物的性质有一定的通性, 如水溶性较强, 极性较大等。几乎所有的化合物都可以和糖结合成苷, 因此苷类在自然界分布广泛, 皂苷、强心苷也是苷类的一种, 表现出很强的生物活性。如洋地黄毒苷, 已被开发为治疗心功能不全的药物; 红景天苷、人参皂苷能提高机体免疫力; 远志、桔梗及毛茛科中的毛茛苷具有止咳的作用等。